

中文摘要

卵巢子宫内膜样癌预后分析及预测模型建立

目的:

卵巢子宫内膜样癌(ovarian endometrioid cancer, OEC)临床少见, 诊断时多在早期, 预后较好。目前主要根据国际妇产科联合会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期判断 OEC 患者预后, 然而现有研究表明年龄、手术残存肿瘤大小、腹膜播散、相关基因突变、手术、化疗等也显著影响其预后。本研究的目的是探讨影响 OEC 患者癌症特异性生存(cancer-specific survival, CSS)的预后因素, 建立并验证 OEC 患者预后列线图预测模型, 同时建立风险分层系统区分低、中、高危风险人群。

方法:

从监测、流行病学和最终结果(The Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)数据库中检索了 2000-2018 年卵巢癌患者的相关数据, 分析卵巢癌不同组织学亚型的发病率、占比和 CSS 曲线。将 OEC 患者按 7:3 的比例随机分为建模组和验证组, 对建模组中患者通过单因素和多因素 Cox 回归分析确定 OEC 的独立预后因素, 并创建 OEC 患者 3 年、5 年和 10 年 CSS 的列线图预测模型。然后使用 C 指数、ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)、净重分类指数(net reclassification index, NRI)和综合判别改善(integrated discrimination improvement, IDI)评估列线图预测模型的预测能力。使用校准曲线来评估列线图预测模型的准确性。使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来比较列线图预测模型和 FIGO 分期模型的临床实用性。基于列线图预测模型, 还创建了网页预测小程序便于临床使用。最后, 建立风险分层系统区分低、中、高危风险人群。

结果:

1、2000-2018 年期间, 卵巢癌和 OEC 的年龄调整后发病率均呈下降趋势, 子宫内膜样癌占卵巢癌的 12.22%。不同组织学亚型的卵巢癌之间的预后存在显著差异($P<0.001$), 子宫内膜样癌预后较好, 5 年 CSS 率为 81.3%。

2、多因素分析结果显示 OEC 患者 CSS 的独立预后因素包括年龄、婚姻状况、肿瘤偏侧性、病理分级、FIGO 分期、肿瘤大小、初诊 CA125 和手术方式($P<0.05$)。

3、建模组和验证组的列线图预测模型 C 指数分别为 0.819 和 0.812；3 年、5 年和 10 年的列线图预测模型的 AUC 值均大于 0.80（建模组：0.840、0.841 和 0.833，验证组：0.803、0.804 和 0.795），NRI（建模组：0.267、0.287 和 0.313，验证组：0.250、0.314 和 0.355）和 IDI（建模组：0.052、0.063 和 0.075，验证组：0.061、0.081 和 0.087）均大于 0，说明列线图预测模型与经典的 FIGO 分期系统相比具有更好的预测能力。建模组和验证组的校正曲线显示预测值与实际观测值高度一致，表明列线图预测模型具有良好的准确性。DCA 曲线也显示列线图预测模型较 FIGO 分期系统具有更好的临床实用性。

4、基于列线图预测模型的风险分层系统可以有效区分低、中、高危组患者 ($P<0.001$)。

结论：

1、OEC 患者 CSS 的独立预后因素包括年龄、婚姻状况、肿瘤偏侧性、病理分级、FIGO 分期、肿瘤大小、初诊 CA125 和手术方式。

2、列线图预测模型能准确地个体化预测 OEC 患者的生存及预后情况，相较于 FIGO 分期系统有更好的预测能力和临床实用性。

3、风险分层系统可有效区分低、中、高危风险人群，为临床治疗提供参考。

关键词：

卵巢子宫内膜样癌，癌症特异性生存，列线图，预测模型，风险分层系统

Abstract

Prognostic analysis and establishment of prediction model for ovarian endometrioid cancer

Objectives:

Ovarian endometrioid cancer (OEC) is rare in clinical practice. Most patients are diagnosed in the early stage and the prognosis is good. At present, the prognosis of OEC patients is mainly determined according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage. However, existing studies have shown that age, residual tumor size after surgery, peritoneal dissemination, related gene mutations, surgery, and chemotherapy also significantly affect its prognosis. The aim of this study is to explore the prognostic factors of cancer-specific survival (CSS) in OEC patients, establish and validate a nomogram prediction model for OEC patients, and establish a risk stratification system to distinguish low-, intermediate-, and high-risk groups.

Methods:

We retrieved data of ovarian cancer patients from The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database between 2000 and 2018. The incidence, proportion and CSS survival curve of different histological subtypes of ovarian cancer were analyzed. The OEC patients were randomly divided into the model group and the validation group at a ratio of 7:3. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to determine the independent prognostic factors of OEC in the model group, which were used to create a nomogram prediction model of OEC patients for 3-, 5- and 10-year CSS. Then the C-index, and area under ROC curve (AUC), net reclassification index (NRI), and integrated discrimination improvement (IDI) were used to evaluate the predictive ability of the nomogram prediction model. Calibration curves were used to evaluate the accuracy of the nomogram prediction model. Decision curve analysis (DCA) was used to compare the clinical utility of the nomogram prediction model and the FIGO stage model. Based on the nomogram prediction model, a webpage prediction applet was created for clinical use. Finally, a risk stratification system was established to distinguish low-, intermediate- and

high-risk groups.

Results:

1. The age-adjusted incidence of both ovarian cancer and OEC decreased between 2000 and 2018. OEC accounted for 12.22% of ovarian cancer. The prognosis of different histological subtypes of ovarian cancer was significantly different ($P < 0.001$), and the prognosis of OEC was better, with a 5-year CSS rate of 81.3%.

2. Multivariate analysis showed that the independent predictors of CSS in OEC patients included age, marital status, tumor laterality, grade, FIGO stage, tumor size, initial CA125 and surgical procedure ($P < 0.05$).

3. The C-index of the nomogram prediction model was 0.819 in the model group and 0.812 in the validation group. The AUC values of the 3- and 5-year prediction models (model group: 0.840, 0.841 and 0.833; validation group: 0.803, 0.804 and 0.795) were both greater than 0.80, and the NRI (model group: 0.267, 0.287 and 0.313; validation group: 0.250, 0.314 and 0.355) and IDI (model group: 0.052, 0.063 and 0.075; validation group: 0.061, 0.081 and 0.087) were both greater than 0, which indicated that the nomogram prediction model has better predictive ability compared with the classical FIGO stage system. The calibration curve showed that the predicted values were highly consistent with the actual observed values, indicating that the nomogram prediction model had good accuracy. The DCA curve also showed that the nomogram prediction model had better clinical utility than the FIGO stage system.

4. The risk stratification system based on the nomogram prediction model could effectively distinguish patients in the low-, intermediate- and high-risk groups ($P < 0.001$).

Conclusions:

1. Independent prognostic factors for CSS in OEC patients included age, marital status, tumor laterality, grade, FIGO stage, tumor size, initial CA125, and surgical procedure.

2. The nomogram prediction model can accurately predict the survival and prognosis of OEC patients individually. Compared with the FIGO staging system, the nomogram prediction model has better predictive ability and clinical practicability.

3. The risk stratification system can effectively distinguish low-, intermediate- and high-risk groups, and provide reference for clinical treatment.

Keywords:

ovarian endometrioid cancer, cancer-specific survival, nomogram, prediction model, risk-stratification system

目 录

第 1 章 绪论	1
第 2 章 综述	3
2.1 发病机制	3
2.2 生物标志物	4
2.3 诊断	5
2.3.1 临床症状	5
2.3.2 影像学	5
2.3.3 组织学	5
2.3.4 免疫组织化学	5
2.4 OEC 的分子分型	6
2.4.1 子宫内膜癌分子分型	6
2.4.2 TP53-CTNNB1 分子分型	7
2.4.3 PR-p53 分子分型	7
2.5 治疗	8
2.6 预后	9
第 3 章 材料与方法	11
3.1 研究设计和患者选择	11
3.2 变量的选择	12
3.3 统计分析	13
第 4 章 研究结果	14
4.1 各组织学亚型卵巢癌的发病率、占比和生存分析	14

4.2 OEC 患者的临床特征	16
4.3 OEC 患者 CSS 的独立预测因素	18
4.4 构建列线图预测模型	20
4.5 验证列线图预测模型	22
4.5.1 区分度	22
4.5.2 校准度	24
4.5.3 临床效益	25
4.6 网页预测小程序	26
4.7 风险分层系统	27
第 5 章 讨论	28
第 6 章 结论	31
参考文献	32
作者简介及在学期间取得的科研成果	41
致 谢	42

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
OEC	ovarian endometrioid cancer	卵巢子宫内膜样癌
CSS	cancer-specific survival	癌症特异性生存率
FIGO	international federation of gynecology and obstetrics	国际妇产科联合会
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	监测、流行病学和最终结果
PARPi	poly ADP- ribose polymerase inhibitors	聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂
dMMR	mismatch repair-deficient	错配修复缺陷
MSI-H	microsatellite instability-high	微卫星不稳定性高
ER	estrogen receptor	雌激素受体
PR	progesterone receptor	孕激素受体
IHC	immunohistochemistry	免疫组织化学
TCGA	The Cancer Genome Atlas	癌症基因组图谱
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国家综合癌症网络
USP8	ubiquitin-specific protease 8	泛素特异性蛋白酶 8
TNM	tumor node metastasis	肿瘤淋巴结转移
OR	oophorectomy	卵巢切除术
OO	oophorectomy with omentectomy	卵巢切除术伴网膜切除术
CS	cytoreductive surgery	肿瘤细胞减灭术
PE	pelvic exenteration	盆腔清扫术
AUC	area under ROC curve	ROC 曲线下面积
NRI	net reclassification index	净重分类指数
IDI	integrated discrimination improvement	综合判别改善
DCA	decision curve analysis	决策曲线分析
AAPC	average annual percent change	平均年度百分比变化
APC	annual percent change	年度百分比变化

第 1 章 绪论

根据世界卫生组织国际癌症研究机构最新发布的癌症数据，我国 2020 年新发癌症病例数（457 万）和死亡人数（300 万）均排全球第一，其中卵巢癌新发 6 万人，死亡 4 万人。卵巢癌是世界上第三常见的妇科恶性肿瘤，占女性恶性肿瘤的 3.4%，病死率仅次于宫颈癌，严重威胁全球女性的生命健康^[1]。

上皮性卵巢癌^[2]占卵巢癌的 90%，根据组织病理学的不同，又被进一步分为浆液性癌、粘液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌等。卵巢子宫内膜样癌(ovarian endometrioid cancer, OEC)是来源、分子标志物、预后等方面都较为特殊的一个卵巢癌亚型。OEC 与卵巢透明细胞癌被认为是子宫内膜异位症相关性卵巢癌，在流行病学上与子宫内膜异位症显著相关^[3]。CTNNB1、PIK3CA、PTEN 等基因在 OEC 中突变频率明显升高^[4]。OEC 通常在早期被诊断出来且整体预后较好。根据 2018 年美国卵巢癌统计^[5]，75%的 OEC 患者诊断时为 I-II 期，I-IV 期 OEC 患者 5 年癌症特异性生存(cancer-specific survival, CSS)率分别为 95%，84%，59%和 29%。但 OEC 仍存在部分人群预后较差，如 TP53 突变型患者 5 年 CSS 率不到 40%^[4]。

目前 OEC 患者的预后判断主要还是依据国际妇产科联合会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期。该分期忽略了年龄、婚姻状况、生育情况、肿瘤大小、CA125 等临床资料以及手术方式、化疗等治疗信息，用于预测整体预后较好的 OEC 患者稍欠准确性。既往有研究者主张将子宫内膜癌分子分型^[6]、TP53-CTNNB1 分子分型^[4]、PR-p53 分子分型^[7]等用于预测 OEC 患者的预后和指导治疗。然而子宫内膜癌分子分型中约有 85%的 dMMR 型和 p53 野生型患者具有相似的临床结局，不能有效分层危险人群；而 TP53-CTNNB1 和 PR-p53 分子分型研究中纳入病例数较少，可能需要大实验样本进行验证；另外，对于临床上少见的 OEC 患者，这些分子分型均依赖基因检测和免疫组化，分子检测步骤复杂且费用昂贵，临床推广受限。因此，OEC 患者需要一个有效、经济的预测模型以个体化、精准化地判断患者的预后情况。

列线图预测模型现被广泛用于评估不同癌症的预后，它可以整合多个独立预后因素，个体化地提供某一临床事件发生的具体可能性^[8]。在本研究中，我们从监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中检

索了卵巢癌患者的数据分析了各组织学亚型卵巢癌的占比、年龄调整后发病率和预后差异。针对 OEC 患者，通过单因素和多因素 Cox 回归分析确定影响其 CSS 的独立预后因素，建立了 3 年、5 年和 10 年 CSS 的列线图预测模型。多方面验证预测模型的预测能力、准确性和临床实用性后，我们还创建了网页预测小程序，并建立风险分层系统以识别高风险人群。

第2章 综述

卵巢子宫内膜样癌的研究进展

卵巢癌是最常见的妇科癌症之一，发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌，死亡率仅次于宫颈癌。根据全球癌症统计数据，2020年新诊断313,959例卵巢癌，207,252名女性死于该病^[1]。超过70%的卵巢癌诊断时为III期或IV期，预后不佳^[9]。卵巢癌目前的标准治疗仍然是接受肿瘤细胞减灭手术，然后进行卡铂和紫杉醇或顺铂和紫杉醇的辅助化疗。然而70%的患者会在5年内出现复发，5年生存率不足40%^[10]。因此，根据卵巢癌的不同组织学亚型深入研究并分层治疗是必要的。

卵巢癌的主要类型是上皮性卵巢癌，又进一步分为浆液性癌、粘液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌等。OEC仅占上皮性卵巢癌的10-15.8%^[11]。目前卵巢癌主要的研究集中在浆液性卵巢癌中，而OEC研究较少。通常OEC诊断年龄较早^[12]，75%-80%的患者为I/II期^[5, 13]，报道的早期5年生存率在70-90%，晚期5年生存率在40-60%^[13-15]。但OEC的形态学和分子特征更接近于子宫内膜内膜样癌^[16]，约10%的卵巢癌和5%的子宫内膜癌患者患有同步子宫内膜-卵巢子宫内膜样癌^[17]。OEC对铂类化疗的反应率高，但在复发时容易发生化疗耐药^[18]。近期，部分研究还主张将OEC分为不同分子分型，为精准靶向治疗提供依据^[4, 16, 19]。本文旨在对OEC的发病机制、生物标志物、诊断、分子分型、治疗与预后作一综述。

2.1 发病机制

OEC的发病机制主要有两种学说，一种认为是卵巢生发上皮的子宫内膜方向分化，一种认为是子宫内膜异位症恶变。前者是目前的主流观点，因为OEC组织中常合并粘液性、浆液性或透明细胞癌等成分。但子宫内膜异位症恶变为OEC是目前的研究热点。子宫内膜异位症虽然不是恶性疾病，但却具有类似癌症的特性，比如侵犯局部器官、异常生长和遗传损伤等^[20]。研究表明子宫内膜异位症患者比健康女性罹患OEC的风险提高了1.04-1.32倍^[21, 22]。子宫内膜异位症发展为OEC的相关机制有铁相关氧化应激、雌激素依赖^[23]、慢性炎症、免疫微环境^[24]和基因突变^[25-27]等。Kosuke等人^[28]推断基因突变经常发生在子宫内膜腺上皮细胞中，当具有足够基因突变的子宫内膜腺体上皮细胞通过月经血液回流植入卵巢时，会通过卵巢促癌微

环境的作用引起癌变。

2.2 生物标志物

CA125 是上皮性卵巢癌的最重要的生物标志物之一，在诊断、疾病监测和预后中起着关键作用。上皮性卵巢癌患者血清中普遍能检测到高浓度的 CA125(>35 U/ml)。CA125 除了与间皮素相互作用促进卵巢癌腹膜转移，减弱 NK 细胞介导的细胞溶解作用，还有直接的致癌功能^[29]。肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 、ERK/c-Myc 轴都参与 CA125 表达的调节^[30, 31]。

BRCA1/2 是参与 DNA 损伤修复的抑癌基因。BRCA1/2 突变与卵巢癌的易感性增加相关^[32]。12.5%的 OEC 患者中可观察到 BRCA1/2 突变^[4]。聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi)可通过合成致死效应引起具有 BRCA1/2 突变的肿瘤细胞死亡^[33]。PARPi 在卵巢癌的维持治疗中起重要作用。

错配修复是修复由错配引起的 DNA 复制错误的一种 DNA 修复机制。当错配修复蛋白(MSH2、MSH6、PMS2 和 MLH1)的功能因突变或甲基化受损时，诊断为错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)，此时 DNA 错配无法修复，基因突变积聚^[34]。7-29%的 OEC 中存在 dMMR，原因通常是 MLH1 启动子甲基化^[35-37]。研究还表明 OEC 中的 ARID1A 突变可通过抑制其编码蛋白与 MSH2 的结合而与 dMMR 相关^[38]。林奇综合征是与 dMMR 密切相关的遗传性疾病^[39]。dMMR 引起的基因突变更容易发生在微卫星区域，因此研究常用微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)来评估是否存在 dMMR^[40]。MSI-H 在卵巢癌中的发生率为 2-20%，主要见于子宫内膜样癌和透明细胞癌^[35, 41]。免疫治疗多用于存在 dMMR 或 MSI-H 的卵巢癌。

OEC 还具有独特的遗传和分子改变，CTNNB1(43-53%)，PIK3CA(40-43%)，ARID1A(30-36%)，PTEN(17-29%)，KRAS(26-33%)，TP53(26%)都是频率较高的突变基因^[4, 42, 43]。CTNNB1 是一种表达 β -连环蛋白的基因。 β -连环蛋白可在约 40%的 OEC 患者中检测到，在细胞间黏附中发挥重要作用，还通过激活 Wnt 通路可以促进子宫内膜细胞的黏附和侵袭^[44, 45]，从而导致子宫内膜异位症向 OEC 的进展。CTNNB1 突变与 OEC 较好的结局相关。TP53 是一个与所有癌症相关的抑癌基因，表达 p53 蛋白，调节细胞的周期^[46]。突变型 p53 蛋白失去其肿瘤抑制功能，并可能

发挥显性负性活性，也可能获得新的致癌特性^[47-49]。TP53 突变与 OEC 不利结局相关。EPEL 被证明与 p53 水平呈负相关，EPEL 的过表达可能通过下调 p53 参与 OEC 对卡铂化疗的耐药^[50]。

2.3 诊断

2.3.1 临床症状

OEC 最常见的症状是盆腔疼痛和腹胀，临床体征包括腹水、腹部和盆腔包块等。由于 OEC 与子宫内膜异位症和子宫内膜癌相关，异常的阴道出血也是常见症状^[51]。

2.3.2 影像学

83-87% 的 OEC 为单侧肿瘤。在超声检查中，多为较大的多房实性肿瘤，囊液或实性肿块的回声通常较低，常被描述为具有投影状或帽徽样外观的囊肿^[51]。CT 可见肿块密度不均，约 18-46Hu，增强扫描可见实性部分强化，囊性坏死部分不强化。MRI 可见 T1W1 上肿块内出血灶呈片状高信号，实性部分呈等或稍低信号；T2W1 上出血灶为高或稍高信号，实性部分为高信号；增强后可见条索状局部强化后实性部分完全强化。

2.3.3 组织学

OEC 大体为平均直径 15cm 的外表光滑的软组织，切面为易碎的软块或含有血性液体的囊腔，囊壁可见一个或多个实性结节或乳头状赘生物突出，少部分表现为出血或坏死的固体组织^[51]。

显微镜下最常见的是大小不一的腺体融合性增生，形成紧密拥挤的背靠背和筛状排列以及吻合的迷路结构。腺体的管腔边界光滑，内衬有圆形或卵圆形核和中等数量的顶端细胞质的柱状细胞。细胞核通常表现出轻到中度的异型性和适度的有丝分裂活性。偶有卵巢内皮细胞出现上皮化生（粘液化生等）^[35]。

2.3.4 免疫组织化学

大多数 OEC 的雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone

receptor, PR)表达阳性。病理3级 OEC 的 ER 和 PR 为阳性, 而1级和2级 OEC 则为弱阳性。CK7、PAX8、CA125 和 vimentin 通常呈阳性, 而 CK20、WT1、p16、Napsin A 和 CEA 通常为阴性。与林奇综合征有关的 OEC 通常还伴有 MLH1 和 PMS2 缺失。

免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)在 OEC 和其他组织学亚型的卵巢癌中起关键作用。WT1 和 TP53 是区分高级别 OEC 和高级别浆液性卵巢癌的经典组合^[52, 53]。此外 OEC 细胞中异常的粘液化生或透明细胞改变并不少见, 也需与卵巢粘液性癌和透明细胞癌的鉴别^[36]。本文将 OEC 与高级别浆液性卵巢癌、卵巢粘液性癌和透明细胞癌的 IHC 鉴别整理在表 2.1 中。

表 2.1 OEC 和高级别浆液性卵巢癌、卵巢粘液性癌和透明细胞癌的 IHC 鉴别

组别	IHC 特征 (大多数)
A	
OEC vs.	PR(+), ER(+), P53 野生型, WT1(-)
高级别浆液性卵巢癌	P16(+), β -连环蛋白(+), P53 突变型, WT1(+)
B	
OEC vs.	PR(+), ER(+), PAX8(+), Vimentin(+), CA125(+)
卵巢粘液性癌	PR(-), ER(-), PAX8(-), Vimentin(-), CA125(-)
C	
OEC vs.	PR(+), ER(+), Napsin A(-), HNF1- β 非弥漫性(+)
卵巢透明细胞癌	PR(-), ER(-), Napsin A(+), HNF1- β 弥漫性(+)

2.4 OEC 的分子分型

2013 年, 一项具有里程碑意义的子宫内膜癌癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)研究将子宫内膜癌分为四个分子亚型^[54], 从此开启了子宫内膜癌分子分型时代。近年来, 研究者主张将 OEC 患者进行类似的分子分型以预测预后, 进行临床风险分层以指导治疗。

2.4.1 子宫内膜癌分子分型

鉴于 OEC 与子宫内膜癌的相似性, Pauline^[6]等人主张将此子宫内膜癌的分子分

型延伸到 OEC 中，使用 IHC 标志物和 POLE 的靶向测序将 OEC 患者分成四个分子亚型（图 2.1A）：POLE 突变型、dMMR 型、p53 野生型和 p53 突变型，发生频率分别为 3-10%、8-29.2%、55.4-66%和 7.8-24%^[16, 55, 56]。POLE 突变型患者预后最好，p53 突变型最差，dMMR 型和 p53 野生型预后中等^[6]。

2.4.2 TP53-CTNNB1 分子分型

2020 年，Robert 等人^[4]在利用 WT1 严格排除易混淆的高级别浆液性卵巢癌后，根据 TP53 和 CTNNB1 的突变状态对 112 例 OEC 患者构建了新的分子分型（图 2.1B）：TP53 突变型、TP53 野生/CTNNB1 突变型和 TP53 野生/CTNNB1 野生型，分别占 25.9%，42%和 32.1%。TP53 突变型有较高的基因复杂性和较为广泛的拷贝数改变，与较短的 CSS 独立相关($P = 0.031$)，10 年 CSS 率约 35%，中位 CSS 为 3.78 年。CTNNB1 突变有较低的基因复杂性和拷贝数改变，与有利的结局显著相关。89.1%的 TP53 野生/CTNNB1 突变型患者在诊断时为 I/II 期，10 年 CSS 可达 90%。TP53 野生/CTNNB1 野生型基因复杂性、拷贝数改变以及预后都介于 TP53 突变型和 TP53 野生/CTNNB1 突变型之间，10 年 CSS 率约 60%。

2.4.3 PR-p53 分子分型

Robert 等人^[7]早期发现 PR 表达与 OEC 患者预后明显相关，进一步研究其与 TP53-CTNNB1 分子分型的关系：PR 高表达型主要为 TP53 野生/CTNNB1 突变型 (73.2%)，PR 低表达组主要为 TP53 突变型(38.8%)和 TP53 野生/CTNNB1 野生型 (42.9%)。根据 90 例 OEC 患者的 PR 和 p53 的 IHC 结果建立了一个新分子分型（图 2.1C）：PR 高表达型、PR 低表达/p53 野生型和 PR 低表达/p53 突变型，分别占 45.6%，33.3%和 21.1%^[19]。PR 高表达型患者表现出更低的基因复杂性和拷贝数改变，预后最好，10 年 CSS 率为 90.3%。PR 低表达/p53 突变型患者表现出更高的基因复杂性和拷贝数改变，预后最差；而 PR 低表达/p53 野生型介于两者之间。

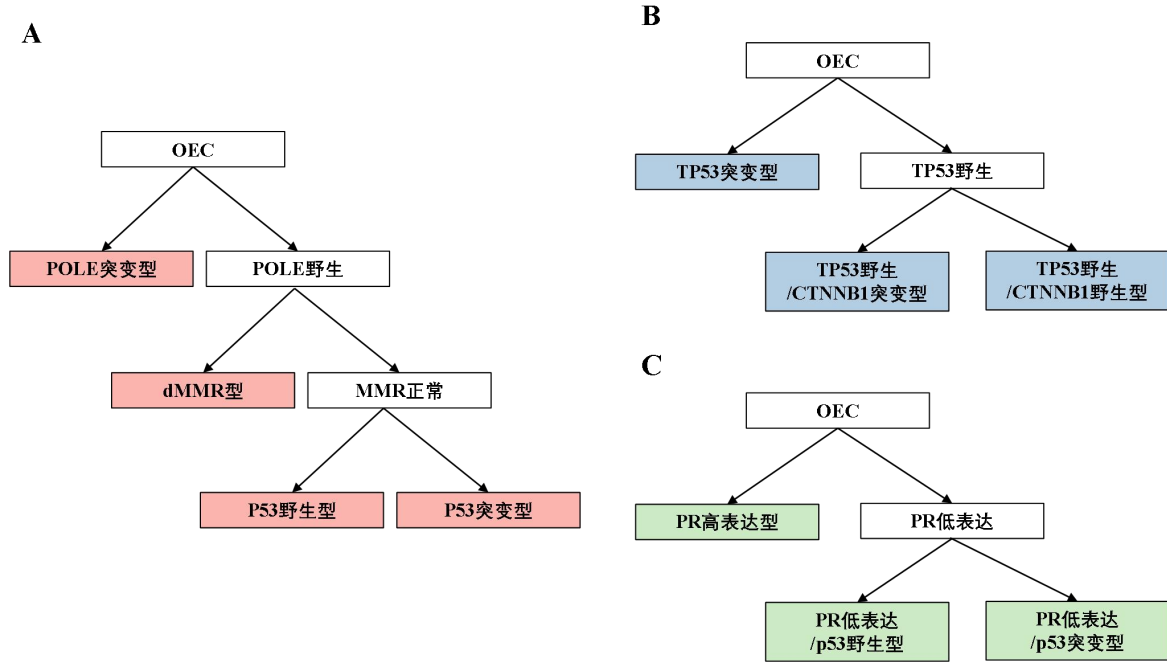


图 2.1 卵巢子宫内膜样癌分子分型: (A)子宫内膜癌分子分型; (B)TP53-CTNNB1 分子分型; (C)PR-p53 分子分型

2.5 治疗

OEC 的治疗和其他组织学类型卵巢癌一致，手术治疗为主，术后辅助以铂类为基础的化疗。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[57]建议早期卵巢癌行全面分期手术，晚期卵巢癌行最佳细胞减灭术或新辅助化疗后间歇减瘤手术。减瘤术后残留病灶体积是无进展生存期和总生存期的最佳预后因素^[58]。针对早期 OEC 手术方式尚存争议。Padhy 等人^[59]表明全面分期手术对于 I 期 OEC 无明显获益。Jiayu 等人^[60]建议对于早期低级别 OEC 可以取消系统性淋巴结清扫术。研究还表明 I 期 OEC 患者接受保留生育能力手术和常规根治性手术的预后无显著差别($P=0.319$)，5 年生存率分别为 96.6%和 92.4%^[61]。

紫杉烷类联合铂类化疗仍是卵巢癌的经典化疗方案。NCCN 指南^[57]建议 OEC 的辅助治疗应结合 FIGO 分期及病理分级：(1)IA-IB 期 1 级 OEC 建议术后观察即可；(2)IA-IB 期 2 级 OEC 建议观察或含铂化疗；(3)IA-IB 期 3 级或 IC-IV 期 OEC 则建议含铂化疗；(4) IC-IV 期 1 级 OEC 来曲唑等激素治疗也是推荐方案。然而，术后辅助化疗对于早期 OEC 的获益尚不明确。一项纳入 3552 例 I 期 OEC 和卵巢透明细胞癌的 SEER 分析显示，辅助化疗仅可改善 IC 期 3 级的 OEC 患者的总生存期（5 年

总生存率为 81% vs 62%, $P=0.003$)^[62]。其他研究也表明对于早期浆液性卵巢癌和 OEC 患者在进行全面分期手术后无需接受辅助化疗^[63], 但如果存在淋巴血管间隙浸润高危因素, 仍建议辅助化疗^[64]。虽然 OEC 对铂类化疗敏感, 但复发时往往产生化疗耐药, 后续治疗方案获益逐渐减少^[65, 66]。研究表明 EPEL 过表达导致 p53 水平下降可引起 OEC 患者的铂耐药^[50]。在最近的一项体外细胞研究中观察到, 泛素特异性蛋白酶 8 (ubiquitin-specific protease 8, USP8) 过表达的顺铂耐药 OEC 细胞中, 咖啡酸苯乙酯 (USP8 抑制剂) 可协同顺铂的抗肿瘤作用^[67]。这些研究都为铂耐药 OEC 患者带来了新的希望。

除传统的手术及化疗, 靶向、免疫、内分泌等新的治疗策略也在研究当中。研究表明 BRCA 在 OEC 中的突变频率高于子宫内膜癌, 可以更多地从 PARPi 获益^[68]。对于部分表现出同源重组缺陷突变特征的 OEC 患者, PARPi 也具有潜在作用^[69]。此外, ICON-7 和 GOG-218 研究奠定了抗血管生成药物在晚期上皮性卵巢癌中的治疗地位, 一线铂类药物为基础的联合化疗期间加用贝伐珠单抗后单药贝伐珠单抗维持治疗可明显延长卵巢癌患者的无进展生存期^[70, 71]。免疫治疗虽然对卵巢癌的治疗欠佳, 但研究提示免疫检查点抑制剂对 MSI-H 肿瘤治疗有效^[72], 这对于 dMMR 型 OEC 患者也是一种选择方案。另外, 对铂耐药性卵巢癌, 免疫治疗也表现出较好的抗肿瘤活性, 疾病控制率可达到 44-47.6%^[73-75]。PR 激活可诱导卵巢癌细胞凋亡^[76], 使得内分泌治疗可作为 PR 高表达型 OEC 患者的方案选择。激素治疗在 IC-IV 期 1 级 OEC 术后辅助治疗或化疗后维持治疗均是 2B 级推荐^[57]。此外, 体外实验表明诱导 miR-381 上调可以抑制 OEC 肿瘤细胞的运动、生长和集落形成^[77], 这提示靶向 miR-381 治疗的潜在作用。P-钙粘蛋白在卵巢癌, 尤其是 OEC 和浆液性癌中广泛表达, 靶向 P-钙粘蛋白作为肿瘤相关抗原的药物递送系统也是目前的研究新方向^[78]。AZD6738 (ATR 抑制剂) 联合奥拉帕尼治疗 ARID1A 丢失或无丢失的妇科癌症的研究也正在进行中(NCT04065269)^[79]。

2.6 预后

与其他亚型的卵巢癌相比, OEC 预后较好。I-IV 期 OEC 患者的 5 年 CSS 率分别为 95%, 84%, 59% 和 29%。但不同分子亚型的 OEC 患者预后差异仍较大。TP53 突变与 OEC 不利结局明显相关, 而 CTNNB1 突变则提示有利结局^[4]。与激素

受体阴性 (ER-且 PR-) 的 OEC 患者相比, 激素受体阳性 (ER+或 PR+) 患者死亡风险明显降低(HR=0.33, 95%CI: 0.21-0.51, $P<0.0001$)^[80]。而在经典子宫内膜癌分子分型中, POLE 突变型提示最佳结局, p53 突变型提示最差的结局, 而 dMMR 型和 p53 野生型则提示中等临床结局^[6]。

年龄、疾病分期和手术中残留肿瘤大小是公认的上皮性卵巢癌预后因素^[81-83]。疾病分期和分级也是 OEC 的独立预后因素^[84]。一项基于 SEER 的大型研究表明年龄和组织学分型是早期浆液性卵巢癌和 OEC 人群的独立影响因素, 老年患者 (≥ 65 岁) 预后更差(HR=1.486, 95%CI:1.208-1.827, $P<0.001$)^[63]。研究表明, 低级别 OEC 中发现粘液分化提示较好结局^[85]。尽管子宫内膜异位症与 OEC 发生相关, 但子宫内膜异位症的存在与 OEC 的预后无关^[86]。CA125 在卵巢癌的预后中也起着关键作用, 手术或化疗后 CA125 水平升高与不良预后相关^[29]。

其他的一些生物标志物也可用于预测 OEC 的结局。OEC 中 P-钙粘蛋白表达与其他不良临床病理特征显著相关, 如高 FIGO 分期、腹膜播散阳性和远处部位转移, 其过表达提示了疾病预后不良^[78]。此外, 既往一项来自加拿大卵巢实验统一资源的大型研究发现 SATB2 的任何表达强度都提示了 OEC 较长的生存期(HR=0.14, 95% CI: 0.03-0.56)和无进展生存期(HR=0.16, 95% CI: 0.02-1.24)^[87]。有报道称核 β -连环蛋白和 CDX2 联合阳性表达与 OEC 较长的生存期显著相关^[88]。肿瘤内 CD3+和 CD8+淋巴细胞较多也提示较好的 OEC 预后^[89]。最近的研究还确认了其他良好结局标志物包括 PLCB1、KIAA1324、SCGB2A1、核 β -连环蛋白和 vimentin 阳性, 不良结局标志物包括 CECR1 低表达、KIF26B 低表达、METTL3 过表达、p16 过表达和 L1CAM 阳性^[84, 90-92]。

第3章 材料与方法

3.1 研究设计和患者选择

本研究从 SEER 数据库(www.seer.cancer.gov)中选取 2000-2018 年期间生存时间大于 0 的卵巢癌患者，分析了特定组织学亚型卵巢癌患者的年龄调整后发病率、占比及生存差异。进一步选取年龄大于等于 18 岁且非多原发癌的 OEC 患者 (ICD-O-3 编码 8380/3)，分析影响 CSS 的独立预后因素，建立并验证 OEC 患者 3 年、5 年和 10 年 CSS 的列线图预测模型，同时开发网页预测小程序。基于列线图预测模型建立风险分层系统以区分低、中、高危风险人群。研究流程如图 3.1 所示。

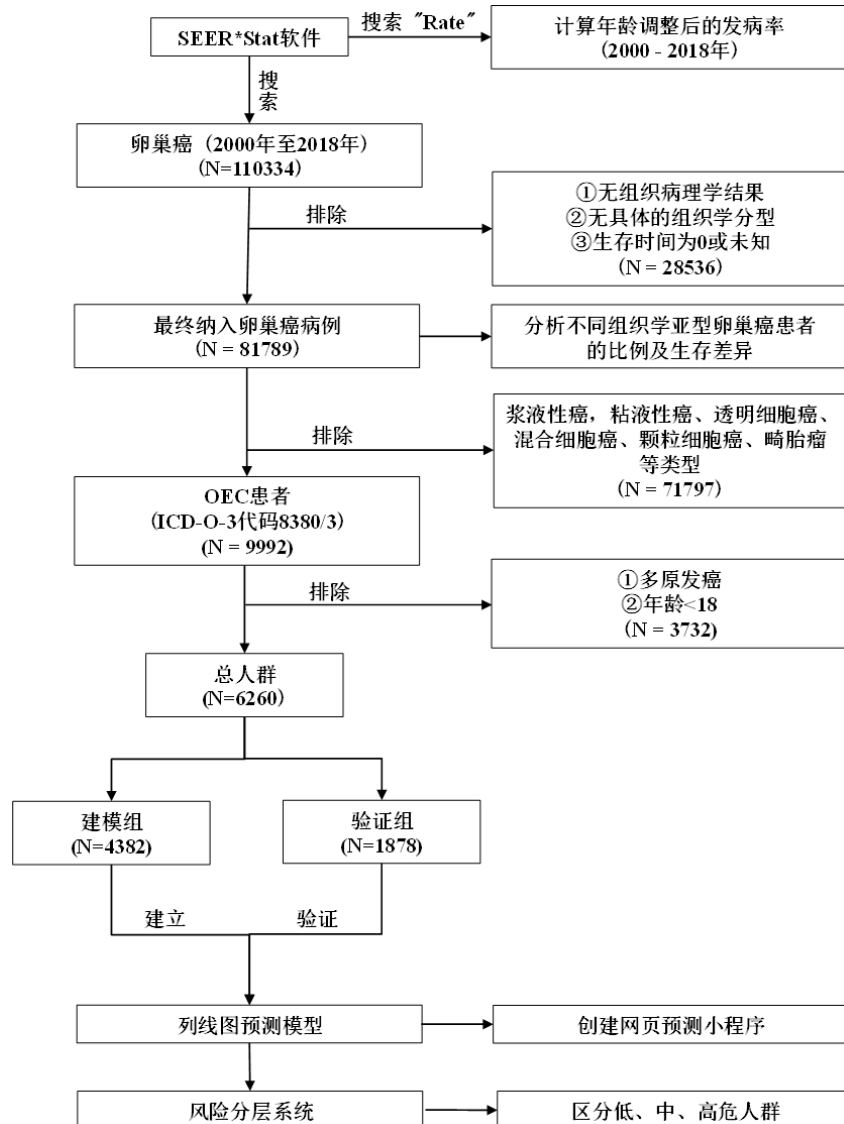


图 3.1 研究流程图

3.2 变量的选择

从 SEER 数据库中检索了 11 个变量，包括年龄、种族、婚姻状况、病理分级、FIGO 分期、肿瘤偏侧性、初诊 CA125、肿瘤大小、放射治疗、化学治疗和手术方式。年龄使用 X-tile 软件分为 ≤ 69 岁和 > 69 岁（图 3.2），肿瘤大小使用 X-tile 软件分为 $\leq 61\text{mm}$ 和 $> 61\text{mm}$ （图 3.3）。根据 SEER 数据库的定义，初诊时 CA125 分为 $\leq 35\text{ug/ml}$ 和 $> 35\text{ug/ml}$ ，病理分级分为 I 级（高分化）、II 级（中分化）、III 级（低分化）和 IV 级（未分化）。FIGO 分期根据肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期系统转换为 I、II、III 和 IV 期。根据 SEER 数据库的定义，手术方式分为无/不详、卵巢切除术(oophorectomy, OR)、卵巢切除术伴网膜切除术(oophorectomy with omentectomy, OO)、肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CS)和盆腔清扫术(pelvic exenteration, PE)。CS 包括卵巢、子宫、肠道和尿道等多个器官部位的肿瘤块切除。PE 包括直肠、乙状结肠、膀胱、输尿管远端、生殖器官及其韧带附着物的切除和盆腔淋巴结的清扫。同时还下载了与生存相关的数据，包括生存时间和生存状态(与癌症相关的死亡或存活)。CSS 定义为从诊断到因 OEC 死亡或最后一次随访的时间。

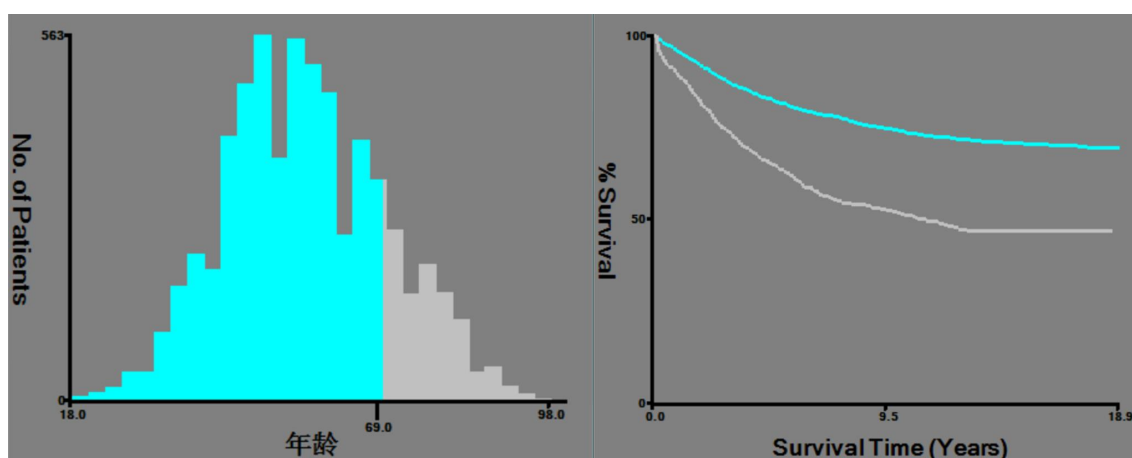


图 3.2 X-tile 计算年龄的最佳 cut-off 值

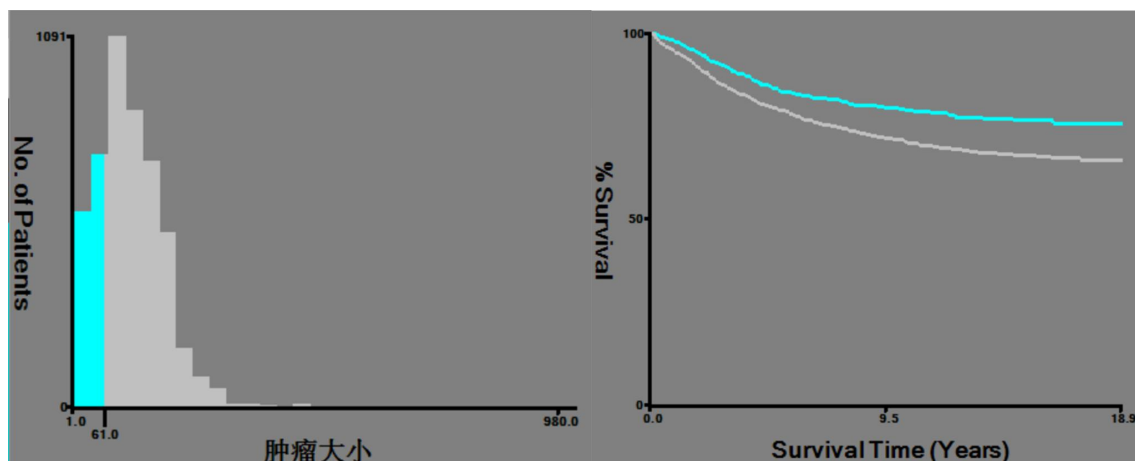


图 3.3 X-tile 计算肿瘤大小的最佳 cut-off 值

3.3 统计分析

使用 Joinpoint 软件（版本 4.9.1.0）绘制发病率-时间曲线。年龄、肿瘤大小和风险分层系统的分界点使用 X-tile（版本 3.6.1）确定。所有统计分析和网页预测小程序均采用 SPSS（版本 26.0）和 R 软件（版本 4.1.1）进行。

卵巢癌特定组织学亚型的年龄调整发病率（2000-2018 年）采用 SEER*Stat 8.4.0 程序计算，并用百分比表示各组织学亚型卵巢癌的占比。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同组织学亚型卵巢癌患者的 CSS 曲线，并使用 Log-rank 检验分析其差异。

OEC 患者按 7:3 的比例随机分为建模组和验证组，两组基线的计数资料用频数及百分数表示，采用卡方检验进行组间比较。使用 SPSS 软件通过单因素和多因素 Cox 回归分析确定 CSS 的独立预后因素，用 R 软件建立 OEC 患者 3 年、5 年和 10 年 CSS 的列线图预测模型。

使用 C 指数、ROC 下面积 (area under ROC curve, AUC)、净重分类指数 (net reclassification index, NRI) 和综合判别改善 (integrated discrimination improvement, IDI) 评估列线图预测模型的预测能力。使用校准曲线来评估列线图预测模型的准确性。使用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 来比较列线图预测模型和 FIGO 分期模型的临床实用性。使用 R 软件创建网页预测小程序。最后，根据列线图预测模型评分建立风险分层系统并采用 Kaplan-Meier 法绘制不同风险组患者的 CSS 曲线。

双侧 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

第4章 研究结果

4.1 各组织学亚型卵巢癌的发病率、占比和生存分析

2000-2018年期间，卵巢癌的年龄调整后发病率从77.85例/100万降至51.87例/100万，平均年度百分比变化(average annual percent change, AAPC)为-1.95%。自2000年来，浆液性癌、子宫内膜样癌和粘液性癌的年龄调整后发病率每年分别下降0.86%、2.55%和2.54%。结果显示在表4.1和图4.1中。

在2000年至2018年期间，共有81789名卵巢癌患者被纳入研究，最常见的组织学类型包括浆液性癌(53.44%)、子宫内膜样癌(12.22%)、粘液性癌(6.60%)、透明细胞癌(6.42%)、混合细胞癌(4.25%)、颗粒细胞癌(1.86%)和恶性畸胎瘤(1.22%)，其他组织学亚型占有卵巢癌患者的13.99% (图4.2A)。

不同组织学亚型的卵巢癌患者的预后存在显著差异($P<0.001$)。恶性畸胎瘤和颗粒细胞癌预后较好，5年CSS率分别为97%和91.4%；其次是子宫内膜样癌(81.3%)、粘液性癌(72%)和透明细胞癌(68%)；混合细胞癌和浆液性癌预后最差，5年CSS率分别为62.8%和44.3% (图4.2B)。

表4.1 2000 - 2018年卵巢癌及各组织学亚型的年龄调整后发病率趋势

	趋势 1		趋势 2		趋势 3		2000-2018 AAPC
	年	APC	年	APC	年	APC	
卵巢癌	2000-2015	-1.67*	2015-2018	-4.95*			-1.95*
浆液性癌	2000-2015	-0.46*	2015-2018	-5.06*			-0.86*
子宫内膜样癌	2000-2006	-5.36*	2006-2018	-1.39*			-2.55*
粘液性癌	2000-2011	-4.36*	2011-2015	4.09	2015-2018	-7.07*	-2.54*
透明细胞癌	2000-2018	0.27					0.27
混合细胞癌	2000-2002	122.12	2002-2014	1.77	2014-2018	-17.80*	0.13
颗粒细胞癌	2000-2018	0.63					0.63
恶性畸胎瘤	2000-2011	2.37*	2011-2018	-4.59*			-0.06

(注：APC(annual percent change)，年度百分比变化；AAPC，平均年度百分比变化。*代表APC或AAPC有统计学意义。)

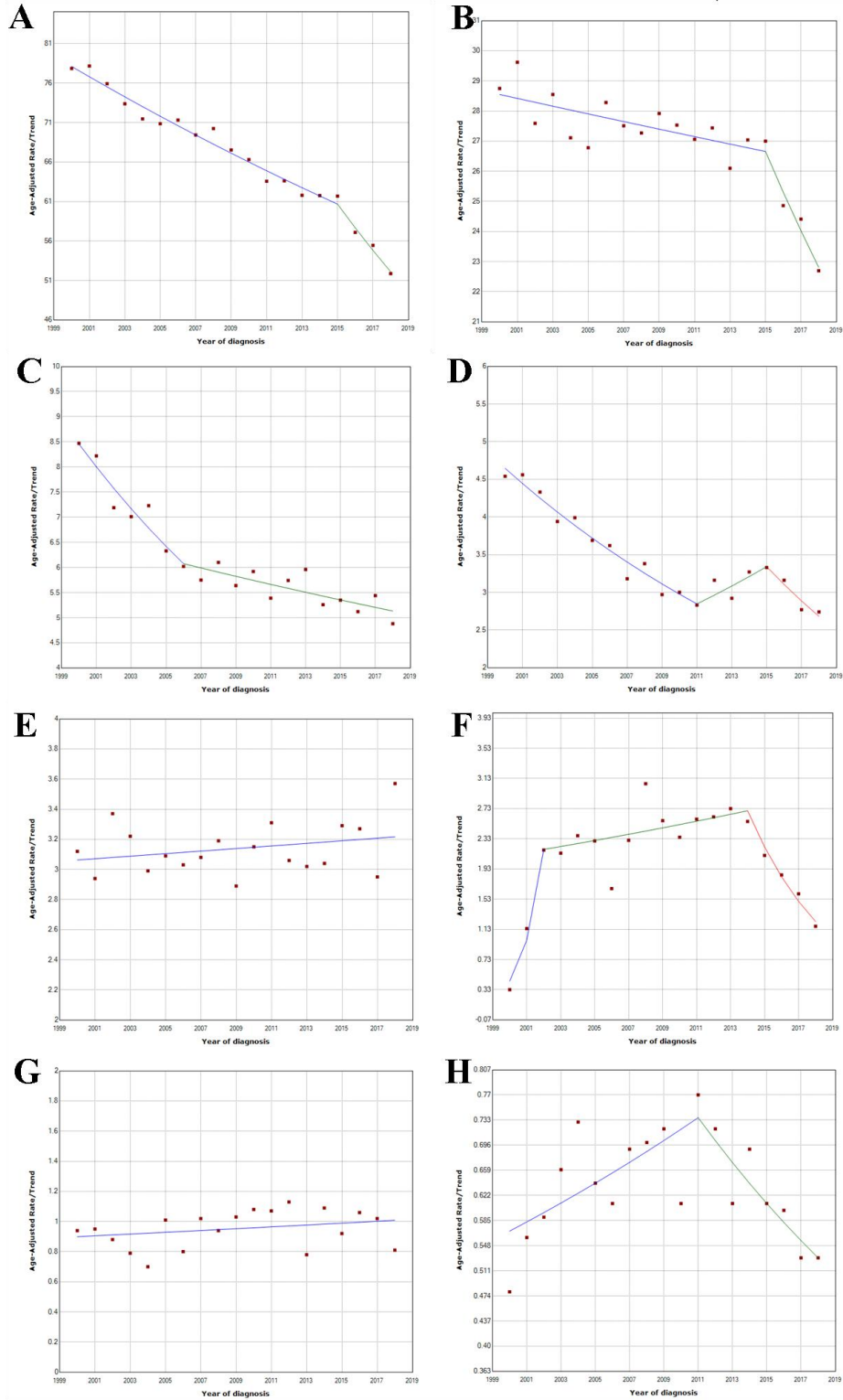


图 4.1 2000 - 2018 年卵巢癌及各组织学亚型的年龄调整后发病率趋势：(A)卵巢癌；(B)浆液性癌；(C)子宫内膜样癌；(D)粘液性癌；(E)透明细胞癌；(F)混合细胞癌；(G)颗粒细胞癌；(H)恶性畸胎瘤

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/685343112003011112>